



Universidad Zaragoza



Universidad  
Zaragoza

# **Estudio Descriptivo de las Lesiones Orales en Pacientes Neutropénicos en el Servicio de Oncohematopediatría del Hospital Materno Infantil de Zaragoza.**

---

*TRABAJO FIN DE GRADO EN ODONTOLOGÍA  
Curso 2019/2020*

**Autora:** Leticia Melida Presuanes

**Directora:** Dra. Yamila Centurión Merodo



# RESUMEN

---

El cáncer es una patología cada vez más frecuente en la edad infantil, como consecuencia de los tratamientos llevados a cabo se producen estados de neutropenia e incluso la afectación de las otras series celulares sanguíneas.

Durante los periodos de neutropenia, la inmunidad del paciente se ve comprometida, presentando lesiones en todo tipo de mucosas que repercute en la calidad de vida del paciente.

Se realizó un estudio descriptivo observacional prospectivo enfocado en la aparición de lesiones orales de pacientes que presentan neutropenia entre las edades de 0 a 18 años.

Por ello, en dicho trabajo fin de grado se proponen dos casos clínicos.

Los resultados recogidos arrojan que las manifestaciones orales inducidas por la quimioterapia en el paciente pediátrico tienen una mayor frecuencia de aparición en la mucosa yugal, faringe, lengua, y la presencia de gingivitis generalizada. Su presentación más frecuente fue en la forma más leve, pero las formas graves requirieron una mayor estancia hospitalaria.

De este estudio podemos concluir que para establecer unas medidas preventivas y terapéuticas eficaces es necesario conocer la etiopatogenia de la mucositis oral; además de la necesidad de elaboración de protocolos clínicos sobre el cuidado oral para su implantación hospitalaria.

**Palabras Clave:** manifestaciones orales, mucositis oral, neutropenia, cáncer, pediatría, dolor orofacial.



# ABSTRACT

---

The cancer is a more frequent pathology in the childhood, as a consequence of the treatments taking place it's produced states of neutropenia and even affects to other blood cells.

During the periods of neutropenia, the patient's immune system is compromised, presenting injuries in all type of mucosa affecting the quality of live in the patient.

It has been made a descriptive observational prospective study focus in the apparitions of oral injuries in patients whom present neutropenia in ages between 0 to 18yo.

That is why, this end of grade homework is proposing two clinic cases:

The results taken, are throwing the oral manifestation inducted for the chemotherapy in the paediatric patient, have a bigger frequency of showing in the yugal mucosa, pharynx, tongue and the presence of generalised gingivitis. The most frequent way of appearing it was in the most mild way, but the most serious ones, needed a longer stay at the hospital.

From this study, we can conclude that to establish a preventing and therapeutic measures it is necessary to know the etiopathogenesis of the oral mucositis, also the necessity of develop clinic protocols about the oral care for its hospital implantation.

**Key words:** Oral Manifestations, mucositis, neutropenia, cancer, pediatric, facial pain.



# INDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	6
2.	OBJETIVOS .....	10
2.1	GENERAL: .....	10
2.2	ESPECÍFICOS: .....	10
3.1	DISEÑO DEL ESTUDIO .....	10
3.2	MATERIAL .....	11
3.3	MÉTODO: .....	13
4.	RESULTADOS .....	14
4.1	CASO 1 .....	20
	.....	26
4.2	CASO 2 .....	26
5.	DISCUSIÓN .....	34
5.1	IMPORTANCIA DEL SEXO Y LA EDAD Y EL CÁNCER. ....	34
5.2	MANIFESTACIONES ORALES Y SU LOCALIZACIÓN.....	35
5.3	TRATAMIENTO DE SOPORTE .....	36
5.4	INFECCIONES SECUNDARIAS .....	36
5.5	MEDIDAS PREVENTIVAS Y TERAPÉUTICAS EN LA MUCOSITIS ORAL .....	37
5.6	LIMITACIONES DEL ESTUDIO. ....	39
6.	CONCLUSIONES .....	40
7.	BIBLIOGRAFÍA .....	41



# LISTADO DE ABREVIATURAS

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AJCC - American Joint Committee on Cancer

CEICA - Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón

Covid-19 – Enfermedad Por Coronavirus

*E. Coli* - Escherichia coli

G-CSF - Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos

HMI - Hospital Materno Infantil

HUMS – Hospital Universitario Miguel Servet

NCI – Instituto Nacional De Cáncer de Estados Unidos

NPT – Nutrición Parenteral Total

OMS – Organización Mundial de la Salud

PAC – Catéter Port-a-Cath®

RETI-SEHOP - Registro Español de Tumores Infantiles

SARS-Cov-19 – Síndrome Respiratorio Agudo Severo Por Coronavirus Nuevo

SNC y TN - Sistema Nervioso Central y Tejido Nervioso

SNG – Sonda nasogástrica

Sistema TNM de estadificación - Sistema Tumor Nódulos Metástasis de estadificación

TASPE - Trasplante Autólogo De Progenitores Hematopoyéticos

TFG - Trabajo Fin de Grado

VRS – Virus respiratorio Sincitial



# DEFINICIONES

- **ANEMIA:** una reducción en el número de eritrocitos circulantes o en la cantidad de hemoglobina.
- **FIEBRE:** elevación anormal de la temperatura corporal, generalmente como resultado de un proceso patológico.
- **MUCOSITIS:** inflamación de los tejidos blandos de la boca, como mucosa, paladar, gingiva y labio.
- **NEUTROPENIA:** disminución en el número de neutrófilos encontrados en la sangre.
- **NEUTROPENIA FEBRIL:** fiebre acompañada de una reducción significativa en el número de neutrófilos.
- **OREXIA:** apetito.
- **PANCITOPENIA:** deficiencia de los tres elementos celulares de la sangre, eritrocitos, leucocitos y plaquetas.
- **PLAQUETOPENIA/TROMBOPENIA:** nivel subnormal de plaquetas en sangre.
- **TIFLITIS/ENTEROCOLITIS:** inflamación de la pared intestinal de ciego e íleon terminal.



# 1. INTRODUCCIÓN

---

El cáncer infantil es una patología que cada año tiene una mayor incidencia tal y como se viene observando desde el año 1980, fecha en la que se puso en marcha el Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP), y que es llevado a cabo anualmente por los diferentes hospitales del Sistema Sanitario Español.<sup>1</sup>

La supervivencia del cáncer infantil a los 3 y 5 años también ha aumentado exponencialmente,<sup>1</sup> como consecuencia del diagnóstico precoz y de los tratamientos multidisciplinarios que incluyen cirugía, tratamiento farmacológico con citostáticos e inmunoterapias, combinados además en algunos casos con radioterapia.<sup>2</sup>

Dentro de las alternativas en el tratamiento del cáncer, otra terapia que cada vez se emplea con más frecuencia es el Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos (TASPE), el cuál consiste en administrar las células madre de sangre periférica del propio paciente.<sup>3</sup>

El trasplante autólogo de células madre consigue una restauración funcional de la médula ósea.<sup>4</sup> Previamente al trasplante se realiza la aféresis de células mononucleares periféricas, estas células son movilizadas por los factores de estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF).<sup>5</sup> La mielosupresión necesaria para la infusión de las células mononucleares se consigue con terapias quimioterápicas a altas dosis, denominado acondicionamiento.<sup>4</sup>

A consecuencia de estas terapias, y a una mayor tasa cinética celular existente en la edad infantil, se produce una mayor incidencia y gravedad de las manifestaciones orales como son las mucositis, ulceraciones y sobreinfecciones por bacterias, herpes y candidiasis.<sup>2,6</sup>

El tratamiento quimioterápico es un tratamiento en el que se combinan varias líneas farmacológicas, de manera que producen en el paciente un efecto secundario que es la neutropenia.<sup>7,8</sup>

La neutropenia se caracteriza por una disminución del número de neutrófilos en sangre, pudiéndose clasificar en leve, moderada o grave. Se considera neutropenia leve cuando el recuento de neutrófilos se encuentra entre  $1 - 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ , neutropenia moderada entre  $0,5 - 1 \times 10^3/\mu\text{l}$  y neutropenia grave cuando los encontramos por debajo de  $0,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  (Tabla 1), lo que contribuye a elevar el riesgo de infecciones de cualquier índole.<sup>9,10</sup>

La presencia de sintomatología como fiebre la convierte a la neutropenia en una complicación potencialmente mortal.<sup>11</sup>

CLASIFICACIÓN DE LA NEUTROPENIA	RECuento DE NEUTROFILOS EN SANGRE
LEVE	1000 – 1500 mil /mm <sup>3</sup>
MODERADA	500 – 1000 mil/mm <sup>3</sup>
GRAVE	< 500 mil/mm <sup>3</sup>

**Tabla 1.** Clasificación de neutropenia según el recuento sanguíneo

Además, esta gravedad puede estar influenciada por otros factores de riesgo como el estado de la enfermedad, el tipo de cáncer u otros problemas de base que tenga el paciente.<sup>10</sup> Por ello, para minimizar el riesgo de complicaciones orales y sistémicas en el paciente oncológico se debe tratar de forma preventiva y terapéutica.<sup>12</sup>

En el estado de neutropenia grave o febril puede ser necesaria la hospitalización, para disminuir el riesgo de complicaciones junto con la administración de terapia antibiótica o incluso del factor estimulante de colonias de granulocitos humanos recombinantes (G-CSF) y el CSF de granulocitos-macrófagos. Con todo ello, se consigue disminuir tanto la duración como las consecuencias derivadas de la neutropenia.<sup>10,13,14</sup>

Además, también puede asociarse a una disminución de las otras series celulares produciéndose anemia y trombocitopenia, requiriéndose de transfusiones como medidas terapéuticas.<sup>15</sup>

Las lesiones del epitelio mucoso no solamente aparecen a nivel oral, sino que también pueden producirse en cualquier localización del epitelio del tracto digestivo, como puede ser a nivel esofágico, estomacal o rectal, siendo las localizaciones más frecuentes la oral y rectal.<sup>7,16</sup>

Por otra parte, son habituales las manifestaciones clínicas a nivel sistémico a las que van asociadas fiebre y malestar general, y a nivel local de dolor y sangrado, precisando de aporte farmacológico para disminuir y paliar esta sintomatología.<sup>17,18</sup>

La mucositis oral es característica por manifestarse con áreas eritematosas, descamación, lesiones ulcerativas que pueden sangrar o exudar, y sintomatología con presencia de dolor y limitación en la ingesta.<sup>19</sup>

La mucositis oral ulcerativa afecta en más de un 75% a los pacientes que reciben radioterapia de cabeza y cuello, y quimioterapia. Estas ulceraciones causan dolor intenso que requiere de



la administración de analgésicos mayores como opiáceos, nutrición enteral o intravenosa si hay imposibilidad para la deglución e incluso de hospitalización.<sup>20</sup>

Su etiología es multifactorial; para su estudio se realizan evaluaciones diferenciadas según sea el tumor sólido o hematológico.<sup>21</sup>

Hay varias escalas que clasifican la mucositis en varios grados, la escala de la Organización Mundial de la Salud permite realizar una valoración global del estado de la mucosa oral según su severidad, basándose en los signos clínicos, sintomáticos y funcionales de la mucositis oral y en la capacidad del paciente de poder ingerir alimentos; no diferencia entre el tipo de tratamiento oncológico que se ha recibido; y la clasifica en cinco grados:

- Grado 0: sin mucositis.
- Grado 1: eritema generalizado, mucosa no dolorosa, abundante salivación y voz normal.
- Grado 2: eritema, úlceras poco extensas, capaz de ingesta de sólidos y dolor ligero.
- Grado 3: eritema, úlceras extensas, encías edematosas, salivación espesa. Ingesta solo de líquidos, dolor y dificultad para el habla.
- Grado 4: úlceras muy extensas, encías sangrantes, infecciones, no salivación, dolor muy intenso, hay disfagia y requiere soporte enteral o parenteral.<sup>22,23</sup>

La escala del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos (NCI) es otra de las más utilizadas en la clínica, y en ella se realiza una clasificación de los síntomas, la capacidad de ingesta oral y la necesidad de suplementar otras terapias, clasificando la mucositis oral en cinco grados:

- Grado 0: asintomático o síntomas leves.
- Grado 1: dolor moderado, no interfiere con la ingesta oral. Se debe modificar la dieta.
- Grado 2: dolor severo, interfiere con la ingesta oral.
- Grado 3: consecuencias potencialmente letales, se requiere intervención urgente.
- Grado 4: muerte<sup>22,24,25</sup>

La quimioterapia causa mucositis debido a que su farmacodinamia produce la detección de la replicación celular mediante diferentes mecanismos: bloqueando la síntesis y reparación del ADN mediante la interferencia en la formación de bases nitrogenadas, que lo realizan los antimetabolitos entre los que encontramos metrotexato, mercaptopurina, citarabina, fluorouracilo...; mediante la formación de enlaces covalentes con el ADN, causando la muerte celular al inhibir la función de este, entre los agentes alquilantes encontramos busulfán,

melfalán, ifosfamida, ciclofosfamida, temozolomida...; los fármacos del platino como son el cisplatino, carboplatino y oxiplatino producen enlaces covalentes con el ADN que inhibe su función y causa la muerte celular; los inhibidores de la topoisomerasa rompen la doble cadena de ADN y causan muerte celular al inhibir la enzima, entre estos fármacos podemos encontrar el irinotecan, topotecan, doxorubicina, daunorrubicina,... y por último; tenemos los agentes antimicrotubulares que bloquean la formación de los microtúbulos que producen la inhibición de la mitosis y división celular, en este grupo encontramos los alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina y los taxanos como el docetaxel, cabazitaxel,...<sup>21,26</sup>

El estado nutricional de estos pacientes es primordial para que el organismo se encuentre en la mejor situación para hacer frente a los posibles efectos adversos de estos fármacos, además de por la gran relación que existe entre la desnutrición y la morbilidad asociada.<sup>27,28</sup>

En el conjunto del cuadro clínico que presentan estos pacientes, la disfagia e incapacidad para la deglución es un problema que dificulta e impide las ingestas, siendo necesario facilitar un adecuado aporte nutricional mediante vía parenteral o por vía enteral a través de una sonda nasogástrica.<sup>27,29</sup>

La existencia de dolor por las lesiones dificulta la higiene y la limpieza de la cavidad oral, lo que favorece el acúmulo de placa dentaria en los tejidos duros como es el esmalte y la dentina, originando un aumento del índice de dientes con caries.<sup>30,31</sup>

A nivel de los tejidos blandos como son las encías y la mucosa yugal, la falta de higiene produce una inflamación denominada gingivitis, que posteriormente puede progresar a una enfermedad periodontal, agravando de esta manera el cuadro clínico del paciente y su respuesta inmunológica.<sup>30</sup>

De esta forma, la cavidad oral se convierte en un medio propicio para la colonización y el crecimiento de microorganismos oportunistas que producirán infecciones y cuadros de septicemia secundarios a la inmunodeficiencia.<sup>29,31</sup> *Cándida albicans*, virus *Herpes simple*, *Staphylococcus spp* y *Enterococcus faecalis* son los microorganismos que más frecuentemente aparecen sobreinfectando las lesiones orales.<sup>6,12,18,32</sup>

Debido a que los pacientes pediátricos oncohematológicos poseen diversas patologías orales, consideramos de interés la realización de un estudio observacional con el fin de evaluar las necesidades reales de los pacientes en el ámbito odontológico, comprender la etiopatogenia de las enfermedades orales de los tejidos blandos que asientan en la mucosa bucal y la prevención de algunos signos y síntomas a nivel oral.

## 2. OBJETIVOS

---

### 2.1 GENERAL:

El objetivo del presente TFG es complementar la formación académica del Grado en Odontología, con la aplicación teórico-práctica de los conocimientos, aptitudes, destrezas y competencias individuales adquiridas durante todo el proceso de formación, para llevar a cabo un estudio sobre las lesiones orales que presentan los pacientes oncológicos pediátricos con neutropenia.

### 2.2 ESPECÍFICOS:

- Evaluar la frecuencia de lesiones con las variables de edad y sexo.
- Valorar la frecuencia de aparición de las lesiones según el tipo de neoplasia o enfermedad hematológica.
- Valorar la localización y el tamaño de las lesiones, así como sus manifestaciones clínicas y las características propias de las lesiones en los pacientes pediátricos con cualquier tipo de tumoración o enfermedad hematológica que presenten neutropenia.

## 3. MATERIAL Y MÉTODO:

---

### 3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Para la resolución de los objetivos planteados con anterioridad, se ha diseñado un estudio descriptivo observacional prospectivo, clasificándose en tres fases:

- **1ª Fase:** recogida de información de la historia clínica.
- **2ª Fase:** toma de fotografías intraorales y extraorales con presencia de lesiones.
- **3ª Fase:** análisis de datos.<sup>33</sup>



## 3.2 MATERIAL

### - ***Ámbito.***

Se realizó un estudio descriptivo observacional prospectivo, durante el periodo comprendido de enero del 2020 a mayo del 2020, llevado a cabo en el Servicio de Oncohematopediatría del Hospital Materno Infantil de Zaragoza.

### - ***Población de Estudio.***

En nuestra investigación se incluyó a pacientes pediátricos de entre 0 y 18 años que ingresaran en el Servicio de Oncohematopediatría; y cuyo proceso asistencial fue por neutropenia, tanto febril como afebril.

Para la evaluación de los pacientes se realizaron las autorizaciones oportunas en el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) (Anexo 1, 2 y 3) y en la Comisión de Investigación e Innovación del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) (Anexo 4 y 5), siendo aprobadas por ambos.

En la investigación participaron un total de 20 pacientes, siendo 9 niñas y 11 niños, con edades comprendidas de 1,5 y 15 años.

### - ***Criterios de Inclusión.***

Los pacientes participantes en la investigación fueron seleccionados de acuerdo con los criterios de inclusión que se detallan a continuación:

- a) Todo paciente cuyo proceso asistencial sea la neutropenia, con ausencia o presencia de fiebre.
- b) Edades comprendidas entre los 0 a los 18 años.
- c) Se consideró requisito indispensable el consentimiento firmado de ambos tutores o representantes legales.
- d) Todo paciente diagnosticado de neoplasia o enfermedad hematológica.
- e) Todo paciente diagnosticado con anterioridad al inicio de la investigación o a lo largo de la misma.

### - ***Criterios de Exclusión.***

Se consideran como criterios de exclusión:

- a) Pacientes mayores 18 años.

- b) Pacientes con ausencia de neutropenia.
- c) Consentimiento informado firmado solo por uno de los tutores o representantes legales.
- d) El abandono en alguna de las fases del estudio.

- ***Requerimientos Éticos.***

Previamente a cualquier actuación, el proyecto de investigación se sometió a la aprobación del CEICA (Anexo 1) y por la Comisión de Investigación e Innovación del HUMS (Anexo 4).

A cada participante se le hizo entrega de un documento con la información y el consentimiento informado para la participación en la investigación (Anexo 6); respetando los aspectos éticos y normativos en materia de legislación, y la gestión de los datos obtenidos se adecuaron a las recomendaciones para investigación biomédica recogidos en la “Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación Biomédica”, y la “Ley Orgánica, 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal” y la “Ley 41/2002, del 14 de noviembre, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica”.

El consentimiento solicitado a los pacientes se realizó en función de su madurez y de la mayoría de edad sanitaria, requiriéndose en su defecto a los progenitores. Se ofreció su inclusión de manera libre y voluntaria, recibiendo toda la información de forma verbal y escrita.

La información adicional recabada para completar el estudio se obtuvo de las historias clínicas, previa autorización por el Servicio de Archivos del HUMS (Anexo 7).

- ***Material Utilizado.***

- a) Regla calibrada (Asa Dental SpA uninominate, Massarosa, Italia)
- b) Guantes de vinilo con polvo (Aachen Celulosas Vascas S.L, Bizkaia, España).
- c) Mascarilla quirúrgica desechable (Bestdent CHL Medical Solutions Srl, Milán, Italia).
- d) Bata desechable (Surgisan Tesis Galicia S.L, Ponteareas, España)
- e) Cámara réflex digital Nikon D5100 16,2 Mp.
- f) Dispositivo móvil Apple Iphone XS Max.

g) Depresor bucal de madera estéril (Unidix Garric Medica S. L., Madrid)

### 3.3 MÉTODO:

El trabajo consistió en la observación clínica de la cavidad oral para evaluar la aparición de manifestaciones orales y sus características.

Las variables principales analizadas fueron patología, edad, sexo, ingresos por neutropenia y duración de la estancia hospitalaria y neutropenias que no requirieron ingreso hospitalario.

Las variables secundarias son la extensión y localización de la lesión, manifestaciones clínicas como dolor, sangrado, y tratamiento médico recibido, tanto profiláctico como curativo. También se analizó el tipo de nutrición que recibieron mientras duraron las manifestaciones orales y la terapia analgésica que precisaron.

Las variables se midieron al inicio de la aparición de la lesión y a la largo del proceso de remisión y/o curación.

Para la realización del examen bucal de los pacientes incluidos en el estudio se utilizó depresor bucal de madera estéril para separar los tejidos blandos, de manera que facilitase la visión directa, y espejo bucal estéril en caso de que fuera necesario tener una visión indirecta; y como referencia de medida, en las lesiones se utilizaron reglas milimetradas. Posteriormente se procedió al registro fotográfico de la lesión.

Se examinaron todas las superficies bucales y el diagnóstico se realizó en base al criterio visual del profesional.

El examen clínico se realizó en las habitaciones de aislamiento del servicio de Oncohematopediatría, manteniendo todas las medidas de aislamiento inverso y asegurando la asepsia (lavado de manos, guantes, mascarilla quirúrgica y bata desechable).

Las lesiones orales fueron fotografiadas salvaguardando el rostro del paciente y su identidad, con una cámara reflex digital Nikon ® y en su defecto con móvil Iphone XS Max, ya que por medidas de seguridad se permitía mayor grado de asepsia con la limpieza del dispositivo móvil.

Las fotografías se realizaron en los sillones de las habitaciones y en las camas de las habitaciones con los pacientes encamados. No se utilizó ninguna luz adicional, salvo la propia del dispositivo.

Los datos obtenidos fueron cargados en una plantilla Excel ®. Posteriormente se realizaron tablas de frecuencias, para garantizar la calidad de la información. Para los datos cuantitativos



se usó la determinación de medidas de frecuencia central y de dispersión y para las variables cualitativas las proporciones y porcentajes.<sup>33</sup>

## 4. RESULTADOS

Un total de 20 pacientes cumplieron los criterios de elegibilidad y se siguieron durante enero de 2020 a mayo de 2020. De los cuales 11 fueron hombres (55%), sexo que predominó en la muestra, y 9 mujeres (45%).

El rango de edad de los pacientes estudiados se encontraba entre 1,5 y 15 años.

La edad media fue de 7,17 años, con una desviación típica de 4,17 años.

En los pacientes femeninos, la edad media se encontraba en 7,83 años, con una desviación típica de 4,18 años; muy semejante a la muestra. Sin embargo, en los pacientes masculinos la edad media fue de 6,63 años y su desviación típica de 4,23 años.

	N	MEDIA (EDAD)	MEDIANA (EDAD)	MODA	RANGO	VARIANZA (EDAD)	DESVIACIÓN TÍPICA (EDAD)
<b>Población total</b>	20	7,17	6,5	3	13,5	17,4	4,17
<b>Sexo masculino</b>	11	6,63	6	3	12	17,90	4,23
<b>Sexo femenino</b>	9	7,83	6	3	13,5	17,51	4,18

**Tabla 2.** Medidas de frecuencia central y de dispersión según las variables de edad y sexo.

En este periodo solo se presentó una patología hematológica, pero no desarrolló neutropenia; por lo que no se incluyó en el estudio. Por esta razón, las patologías oncológicas fueron las únicas que presentaron neutropenia.

Del total de las patologías oncológicas que presentaron neutropenia, las leucemias fueron las más numerosas (n=8; 45%) seguidas de los tumores del sistema nervioso central y del tejido nervioso (SNC y TN) (n=6; 30%), los sarcomas (n= 4; 20%) y por último los linfomas (n=2; 10%).

Según el tipo de tumor en la muestra hubo mayor presencia de tumores sólidos con un 60% y un 40% fueron tumores líquidos o hematológicos.

De los tumores sólidos con mayor presencia en la muestra fueron los tumores del SNC y del TN con un 50%, seguidos de los sarcomas con un 33,3% y de forma minoritaria los linfomas con un 16,7%.

De los tumores hematológicos con mayor representación fueron las leucemias linfoblásticas agudas de células B con un 62,5% y de manera más minoritaria se encontraron la leucemia linfoblástica aguda de células T, la leucemia células B maduras tipo Burkitt y la leucemia mieloide aguda con un 12,5% respectivamente en cada una de ellas.

El promedio de neutropenia de la muestra estudiada fue de 2,35 neutropenias de enero a mayo de 2020, siendo 4 las neutropenias máximas que presentó uno de los pacientes.

De los 20 pacientes analizados, hubo un total de 47 neutropenias, de las cuales, 36 requirieron ingreso hospitalario, lo que corresponde al 76,59%; mientras que 11 de las neutropenias no precisaron ingreso hospitalario, siendo el 23,41%.

El 23,41% de las neutropenias se produjeron en su forma leve donde el recuento total de neutrófilos en sangre no bajo de los 1000 mil/mm<sup>3</sup>, por lo que no precisaron ingreso hospitalario.

El sexo que más predominó en la muestra de las neutropenias sin ingreso fue el femenino con un 62,5%, mientras que el masculino se dio con un 37,5%. Del mismo modo, las leucemias (62,5%) también tuvieron mayor presencia que el resto de las neoplasias.

En cuanto a las neutropenias que requirieron ingreso hospitalario, la media fue de 1,8 ingresos por paciente. Con respecto al sexo, el 60% de los ingresos por neutropenia se realizó en varones.

Las patologías que precisaron más ingresos en las neutropenias fueron los sarcomas y los tumores del SNC y TN con un máximo de 3 ingresos en este periodo. Las leucemias fueron las patologías que precisaron un máximo de 2 ingresos en el 50% de ellas.

Analizando los diferentes grupos de neoplasias encontramos:

- En los sarcomas hubo 2 neutropenias sin ingreso, el 18,18% de las neutropenias sin ingreso. En las neutropenias con ingreso supusieron 9 ingresos, el 25% del total. Hubo un predominio del 75% de los casos afectados por sarcomas en el sexo masculino.
- En los tumores del SNC y TN hubo también 2 neutropenias sin ingreso (18,18%). Las neutropenias con ingreso corresponden al 30,55%; que equivalen a 11 ingresos. De

igual forma, hubo mayor presencia de varones afectados por estas patologías (66,67%). El promedio de edad fue de 6,25 años.

- En los linfomas todas las neutropenias requirieron ingreso, suponiendo el 11,11% del total con 4 ingresos. Por otra parte, el sexo se dio por igual en esta patología.
- En las leucemias hubo 7 neutropenias que no precisaron ingreso (63,6%), mientras que 12 de las neutropenias si lo necesitaron (33,33%). Esta patología tuvo un predominio del sexo femenino en comparación con el masculino del 62,5%. El promedio de edad fue de 5,5 años.

PATOLOGÍA	NEUTROPENIAS SIN INGRESO	NEUTROPENIAS CON INGRESO	SEXO	EDAD
Sarcomas	18,18%	25%	75% Masculino	9,5 años
SNC Y TN	18,18%	30,55%	66,67% Masculino	6,25 años
Linfomas	0%	11,11%	50% Masculino Y Femenino	12 años
Leucemias	63,6%	33,33	62,5% Femenino	5,5 años

**Tabla 3.** Porcentajes de neutropenias con o sin ingreso y sexo; y el promedio de edad según la patología.

De los 20 pacientes estudiados, 4 de ellos se les realizó un TASPE (20%); mientras que el resto no, recibiendo exclusivamente terapia quimioterápica. Lo que supuso el 17,02% de las neutropenias.

El promedio de días en el total de las neutropenias desde la administración de quimioterapia hasta la aparición de manifestaciones orales fue de 9,25 días; observándose un máximo de 25 días y un mínimo de 2 días; lo que da un rango de 23 días. La media en las neutropenias sin ingreso fue de 12,09 días, y en las que precisaron ingreso de 8,38 días.

En referencia a las infecciones que presentaron durante este periodo los 20 pacientes de estudio, 26 de los ingresos (55,32%) no presentó ninguna infección secundaria a la neutropenia. El 44,68% de los ingresos que si presentó se basó en la realización de pruebas



microbiológicas para la detección de crecimiento de microorganismos según la clínica y sintomatología de cada paciente, realizándose, frotis orales, coprocultivos y frotis rectales, urocultivos, hemocultivos y aspirados nasofaríngeos.

Con respecto a los frotis orales solo el 8,51% resultó positivo a *Candida albicans*.

En cuanto los frotis rectales y coprocultivos, ambos se han agrupado como una única prueba para el análisis de los datos, obteniéndose como positivos el 29,78%; con un 57,14% a *Clostridium difficile*, y con un 21,42% respectivamente a *Pseudomona aeruginosa* y a *Enterobacter cloacae*.

En urocultivos solo un 10,64% se positivizó en *Escherichia coli* y *Klebsiella* con un 40% en cada uno y un 20% en *Enterococcus faecalis*.

Con relación a los hemocultivos, el 25,53% fueron positivos, con un 25% en *Staphylococcus epidermidis* y seguido por un 16,6% en *Pseudomona aeruginosa*; siendo estos dos gérmenes los más frecuentes del conjunto de los hemocultivos analizados.

En los aspirados y frotis nasofaríngeos el 17,02% resultó positivo, con un 37,5% respectivamente a SARS-Cov-19 y VRS, y un 12,5% equitativamente a gripe A y gripe B.

Por otro lado, cabe destacar que durante este periodo hubo pacientes que presentó infección por SARS-Cov-19, siendo el 15% (n=3) de los casos; de los cuales se negativizaron en este tiempo el 10% (n=2). El 33,3% (n=1) de los casos Covid-19 positivos no estaba neutropénico, mientras que el 66,7% (n=2) de ellos se presentó con una neutropenia grave. La prueba empleada para el diagnóstico de infección por Covid-19 fue el frotis nasofaríngeo.

En cuanto al tratamiento que recibieron los pacientes, fue una terapia multifarmacológica a base de antibióticos, antifúngicos, antirretrovirales, analgésicos, factores de crecimiento hematopoyético (G-CSF).

La terapia antibiótica resultó la más observada en un 68% de las neutropenias, siendo los antibióticos más frecuentemente utilizados en las neutropenias: el cefepyme (61,70%), teicoplanina (46,80%), metronidazol (21,27%), meropenem (12,76%), trimetoprima/sulfametoxazol (8,51%), fosfomicina (4,25%), cefuroxima (4,25%), vancomicina (4,25%), claritromicina (2,12%) y piperacilina/tazobactam (2,12%).

El uso de antifúngicos se utilizó en un 27,66% de las neutropenias; como tratamiento profiláctico en el 69,23% de su uso y sólo el 30,77% fue como tratamiento curativo. Los fármacos prescritos fueron fluconazol en el 100% de los casos, cambiando de línea terapéutica en el 30,77% de las veces a la anfotericina B liposomal.

Con respecto a los antirretrovirales, sólo se utilizaron en el 12,76% de las neutropenias, haciendo uso de oseltamivir en un 33,33%, y con un 16,66% respectivamente en aciclovir, ribavirina, lopinavir y ritonavir.

La analgesia no se utilizó en el 61,70% de las veces; pero en el 38,30% de las ocasiones se emplearon analgésicos menores, como paracetamol y metamizol, de manera conjunta con analgésicos mayores. La administración de opioides únicamente fue de un 12,76% para el cloruro mórfico.

En el 12,76% de las ocasiones se emplearon de forma conjunta en la neutropenia los analgésicos menores y opioides mayores.

Sólo el 25,53% de las neutropenias utilizó exclusivamente analgésicos menores.

El uso de G-CSF en las neutropenias fue del 48,93%, con un 39,13% respectivamente en sarcomas y SNC y TN, un 13,04% en leucemias y un 8,70% en linfomas.

Con referencia al tipo de nutrición que los pacientes recibieron, podemos distinguir en oral, enteral y NPT. En cuanto a la ingesta oral, se basa en la dieta que llevó el paciente durante la neutropenia, siendo un 78,72% su dieta habitual, 12,76% dieta blanda y un 8,51% no ingirió por boca.

Las alternativas adoptadas para suplir la nutrición oral cuando esta no era viable o posible fueron la nutrición enteral mediante SNG y la NPT en un 12,76% respectivamente.

Las manifestaciones orales se produjeron en un 38,90% de las neutropenias, destacando la localización más frecuente de las lesiones en la mucosa yugal con un 31,91%, la faringe en un 8,51% y la lengua en un 4,25%. A nivel periodontal, un 4,25% presentó gingivitis generalizada.

Un 4,25% de las neutropenias, presentaron lesiones previas al ingreso; además en el 100% de ellas mostraron afectación del tubo digestivo en forma de tiflitis.

De las manifestaciones orales el 33,33% fueron en forma de mucositis grave; mientras que el 66,67% lo hicieron de forma más leve.

En el 34,04% de las neutropenias con manifestaciones orales que expresaron lesiones en otras localizaciones, un 50% de estas se dieron como lesiones perianales.

Por el contrario, un 14,90% de las neutropenias que presentaron lesiones orales no tuvo ninguna manifestación de otra tipología salvo que la propia oral.

Las lesiones no orales que se dieron con más frecuencia fueron en un 64,70% en la zona perianal, en un 18,75% en forma de tiflitis, un 12,5% afectó a infecciones de la piel y el 5,88% en la zona perineal.

De las neutropenias analizadas, el 65,96% no mostraron lesiones en otras zonas anatómicas, independientemente de si sí tuvieron lesiones orales.

El 51,06% de las neutropenias no presentaron ningún tipo de lesión a nivel oral ni manifestaciones en otras localizaciones anatómicas.

<b>Manifestaciones Orales</b>	38,30%	<i>Yugal</i>	31,91%
		<i>Faringe</i>	8,51%
		<i>Lengua</i>	4,25%
		<i>Gingivitis</i>	4,25%
<b>Manifestaciones Orales</b>	38,30%	<i>Forma Leve</i>	66,67%
		<i>Forma Grave</i>	33,33%
<b>Manifestaciones Exclusivamente Orales</b>	14,90%		
<b>Manifestaciones Orales Y Otras Localizaciones</b>	34,04%	<i>Lesiones Perianales</i>	50%
<b>Lesiones No Orales</b>	<i>Perianal</i>	64,70%	
	<i>Tiflitis</i>	18,75%	
	<i>Infección En Piel</i>	12,5%	
	<i>Zona Perineal</i>	5,88%	
<b>No Lesiones En Ninguna Zona Anatómica</b>	51,06%		

**Tabla 4.** Análisis de las lesiones orales y no orales en las neutropenias de los pacientes pediátricos oncológicos (n=47)

Por último, atendiendo a las medidas de higiene que se adoptaron durante las neutropenias, tanto en el hospital como en casa, estas se basaron en la utilización de enjuagues y colutorios y la remoción mecánica de la placa mediante el cepillado, empleando un cepillo suave o de esponja cuando las lesiones no lo permitían.

El enjuague dispuesto en el Servicio de Oncohematopediatría de fórmula magistral, es elaborado en la farmacia del HUMS, llevando en su composición lidocaína clorhidrato 2%, nistatina 100.00UI/ml, bicarbonato sódico 1%, hexetidina 0,10%(Oraldine®) y agua purificada csp 100ml.

En el 32% de las neutropenias con lesiones orales utilizó enjuagues y colutorios como medida para el cuidado oral. Solo el 6,38% no utilizó ninguna medida para el cuidado bucal, siendo la edad media de esos pacientes de 2,5 años (n=3).

El 25,53%% de las neutropenias que presentaron manifestaciones orales utilizaron enjuagues con formulación magistral, de las que el 33,33% efectuó cepillado mecánico con esponja, cuando la sintomatología se lo permitía.

Las neutropenias que no presentaron lesiones aplicaron colutorios en el 51,06% de los casos y cepillado mecánico con cepillo de cerdas suave en un 36,17%.

El 10,64% de las neutropenias que no tuvieron lesiones ni adoptaron ninguna medida higiénica; la media de edad de estos pacientes era de 2,4 años (n=5).

La utilización de las medidas higiénicas de cepillado y enjuagues estimó la estancia hospitalaria media en 6,31 días; mientras que el uso exclusivo de enjuagues la elevó a 10,58 días; y en los casos que emplearon el enjuague y el cepillado de esponja se estimó el mayor tiempo de ingreso con 14,75 días de media.

#### 4.1 CASO 1

Mujer de 10 años con diagnóstico de leucemia de células B maduras tipo Burkitt, con clasificación del riesgo tipo III según el sistema TNM de estadificación de la AJCC.<sup>34</sup>

La paciente fue diagnosticada en enero de 2020. Comenzó el tratamiento según el protocolo INTER B-NHL-RITUX 2010 grupo C, con el que se sometió a dos ciclos de quimioterapia a lo largo del periodo del estudio.

##### **- 1ª NEUTROPENIA:**

El 20 de enero de 2020 comenzó con el primer ciclo en el que se administró: rituximab, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y metrotexate.

A los 11 días después de la administración de la quimioterapia presentó mucositis a nivel oral y perianal. Al mismo tiempo, tuvo infecciones secundarias a la neutropenia grave como: infección respiratoria por gripe A e infección urinaria con crecimiento en urocultivo de *Escherichia coli*.

El tratamiento intravenoso que recibió fue terapéutico y preventivo:

- a) Retroviral: oseltamivir (Tamiflu®).
- b) Antifúngico: fluconazol y anfotericina B liposomal (Ambisome®).
- c) Antibióterapia: fosfomicina, cefepyme, teicoplanina, meropenem, metronidazol y Piperacilina/tazobactam (Tazocel ®)

Precisó transfusiones de hemoderivados, tanto de plaquetas como de concentrados de hematíes a lo largo de todo el ingreso.

Conjuntamente recibió tratamiento con G-CSF que comenzó a los 6 días de la neutropenia.

Como terapia analgésica se utilizaron analgésicos menores (paracetamol y metamizol de forma alterna cada 3 horas) y de analgésicos mayores con cloruro mórfico que se administraron inicialmente en bolos (administración de medicación intravenosa de forma directa) y, tras el aumento de mayor demanda analgésica, en bomba de perfusión continua. La duración de la administración de mórfico fue de 20 días.

Con la mejoría de las lesiones se fue reduciendo la utilización de los analgésicos hasta su suspensión.

Respecto a la nutrición, la paciente presentó disfagia, incapacidad para la apertura bucal, el habla y la deglución, por lo que la ingesta oral fue limitada.

Debido a la trombocitopenia y la hemorragia digestiva derivada de la mucositis a nivel gástrico, no se administró nutrición enteral, dejando a la paciente en dieta absoluta para añadir nutrición parenteral total (NPT).

Tras la resolución de la neutropenia y de la mucositis la paciente empezó con nutrición oral con dieta líquida y blanda muy limitada, por miedo al dolor en la ingesta.

Los tiempos de evolución de la paciente fueron los siguientes:

- a) Tiempo total de ingreso por neutropenia 30 días.
- b) Quimioterapia administrada 11 días previos a las manifestaciones orales.
- c) Remisión de lesiones a los 28 días, coincidiendo con la mejora hematológica de la formula leucocitaria.

La duración total del ingreso fue mayor con respecto a la neutropenia debido a motivos de estudio de la patología, administración de quimioterapia, complicaciones secundarias a quimioterapia (hemorragia digestiva), nutricionales y por trombocitopenia durante todo el ingreso.



### MANIFESTACIONES ORALES:

Las manifestaciones orales comenzaron por la mucosa yugal posterior en forma de pequeñas lesiones ulcerativas, hasta cubrir toda la mucosa vestibular, palatina y lingual. Estas lesiones limitaron la apertura bucal, dificultando la higiene mecánica.

En la mucosa vestibular labial se observó descamación completa llegando hasta el epitelio labial.

Todos los tejidos peribucales estaban inflamados y dolorosos a la palpación.

Las encías presentaban inflamación y eritema de manera generalizada, con mayor severidad en alguna zona donde se iniciaba la lesión ulcerativa.

Como tratamiento para la mucositis oral se aplicaron enjuagues con formulación magistral, que incluye lidocaína clorhidrato 2%, nistatina 100.00UI/ml, bicarbonato sódico 1%, hexetidina 0,10%(Oraldine®) y agua purificada csp 100ml; y limpieza mecánica con cepillo desechable de esponja, cuando el dolor y la mejoría clínica lo permitieron.



*Mucositis labial a los 16 días de neutropenia, con desepitelización labial superior e inferior.*



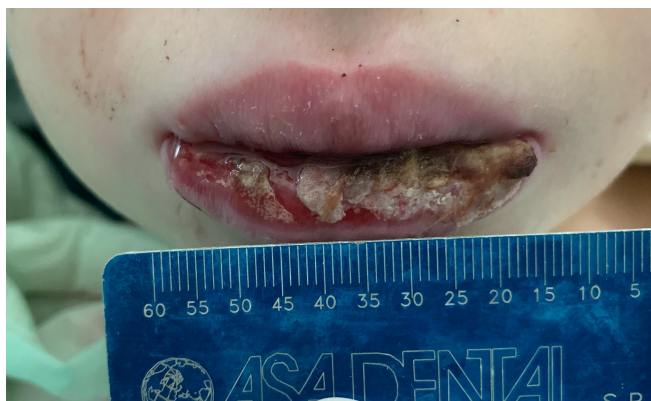
*Lesiones sublinguales y limitación de la apertura. Aplicación de vaselina en zona labial.*



*Día 17 de neutropenia con mucositis labial y yugal.*



*Inflamación de los tejidos periorales y lesiones en lateral de la lengua.*



Día 22 de neutropenia. Colocación de Surgicel® por sangrado de lesión labial en lado izquierdo del paciente

- **2ª NEUTROPENIA:**

El 10 de marzo recibió el segundo ciclo quimioterápico, en el que se administró: rituximab, vincristina, metotexate, ciclofosfamida y adriamicina.

A los 8 días tras la administración de la quimioterapia la paciente comenzó con la aparición de manifestaciones orales e intestinales, que progresaron a mucositis oral grave y enterocolitis neutropénica en ciego e íleo terminal.

En el coprocultivo y frotis rectal se determinó el crecimiento bacteriano de *Enterobacter cloacae complex BLEE* y *Pseudomona aureginosa*.

El tratamiento farmacológico terapéutico y preventivo recibido se basó en:

- a) Antifúngico: fluconazol y anfotericina B liposomal (Ambisome®).
- b) Antibioterapia: cefepyme, teicoplanina, metronidazol y meropenem.

También requirió transfusiones de hemoderivados, tanto de plaquetas como de concentrados de hematíes durante todo el ingreso, y la administración de G-CSF se comenzó desde el inicio de la neutropenia.

La terapia analgésica fue la misma, pero la utilización de analgésicos mayores fue de 10 días. Respecto al ingreso anterior el tiempo de utilización de analgésicos opioides fue menor, además, tuvo una reducción de la dosis a la mitad.

La paciente también presentó disfagia, incapacidad para la apertura bucal, el habla y la deglución.

Como complicación secundaria de la neutropenia a nivel digestivo presentó enterocolitis en íleo y ciego terminal lo que requirió dieta absoluta y la administración de NPT.

Tras la resolución conjunta del cuadro digestivo y bucal, la paciente comenzó con dieta oral líquida con alimentos líquidos, y posteriormente blandos.

Los tiempos de evolución de la paciente fueron los siguientes:

- a) Tiempo total de ingreso por neutropenia 26 días.
- b) Quimioterapia administrada 8 días previos a las manifestaciones orales.
- c) Remisión de lesiones a los 19 días, coincidiendo con la mejora hematológica de la formula leucocitaria.

La duración total del ingreso en este periodo también fue mayor con respecto a la neutropenia debido a causas nutricionales y a la trombocitopenia previa a la neutropenia.

#### MANIFESTACIONES ORALES:

La paciente presentó mucositis grave, con lesiones ulcerativas por toda la mucosa yugal, con mayor persistencia en el lado derecho.

También presentó mucositis a nivel labial, con desepitelización de la mucosa yugal hasta llegar al epitelio labial. Esta lesión mejoró antes que las lesiones intraorales.

Los tejidos peribucales estaban inflamados, edematizados y muy dolorosos a la palpación.

La incapacidad para la apertura bucal y el sangrado por la plaquetopenia dificultó la higienización mecánica mediante cepillo de esponja, lo que favoreció mayor acumulación de placa bacteriana de forma generalizada, que se eliminó progresivamente cuando la mejoría clínica permitió la limpieza.

Cabe destacar la presencia de dolor intenso en la cavidad oral, que precisó de tratamiento analgésico con cloruro mórfico en bomba de perfusión continua durante 10 días y dieta absoluta por la incapacidad para la deglución y la limitación de la apertura bucal. La nutrición se mantuvo con NPT.

A los 19 días de neutropenia, la paciente comenzó la ingesta oral con una dieta líquida y suplementación con batidos proteicos. Al alta, la paciente ingería una dieta blanda.

Como tratamiento para la mucositis oral, se aplicaron enjuagues con fórmula magistral exclusivamente hasta la casi resolución de las lesiones, ya que la limpieza mecánica con cepillo desechable de esponja fue imposible. Por ello, también se intentó con una gasa impregnada con fórmula magistral cuando la paciente no permitía introducir el cepillo de esponja.





*Día 9 de neutropenia. Mucositis labial*



*Día 9 de neutropenia. Apertura bucal máxima y acumulación de placa*



*Desepitelización de la mucosa de revestimiento vestibular*



*Día 26 de neutropenia. Curación de las lesiones orales. Sin limitación de la apertura.*



*Día 21 de neutropenia. Curación de la mucositis labial, todavía continúa la limitación de la apertura, gingivitis generalizada y lesiones en mucosa yugal posterior.*



*Curación de las lesiones de la mucosa yugal posterior.*



*Lengua saburral. Apertura bucal sin limitación.*

## 4.2 CASO 2

Varón de 5 años diagnosticado de neuroblastoma suprarrenal derecho metastásico, clasificado como grado de IV de riesgo según el sistema TNM de estadificación de la AJCC.<sup>34</sup>

Paciente diagnosticado en septiembre de 2019, fecha desde la que ha estado bajo tratamiento quimioterápico según el protocolo HR-NBL 1.8/SIOPEN, con el que se sometió durante el tiempo del estudio a dos ciclos de quimioterapia y a un acondicionamiento para TASPE.

En este tiempo fue intervenido quirúrgicamente de la masa suprarrenal, incluso presentó infección asintomática confirmada con PCR positiva a SARS-Cov-2. Dicho germen se negativizó previamente a la realización del acondicionamiento para TASPE.

### **- 1ª NEUTROPENIA:**

El 13 de enero de 2020 recibió el 8º ciclo quimioterápico, con la administración de topotecán, vincristina y doxorubicina.

A los 7 días de la administración quimioterápica ingresó por neutropenia, presentando manifestaciones de mucositis oral exclusivamente.

En coprocultivo se aisló crecimiento de *Clostridium difficile*, pero no tuvo ninguna complicación secundaria a esto.

El tratamiento farmacológico tanto curativo, como profiláctico fue:

- a) Antifúngico: fluconazol.
- b) Antibioterapia: cefepyme y teicoplanina.



Durante el ingreso requirió de transfusiones de hemoderivados, tanto de plaquetas como de concentrados de hematies.

Igualmente inició tratamiento con G-CSF.

Debido a las lesiones orales, el paciente precisó de tratamiento analgésico, que comenzó con analgésicos menores (paracetamol y metamizol) y según la evolución y progresión de las manifestaciones bucales se administró cloruro mórfico en bolos como analgesia de rescate en los picos de mayor dolor.

Con respecto a la nutrición, el paciente necesitó sustitución de la nutrición oral por NPT, que con la mejoría oral se suspendió, para iniciar la tolerancia oral. Ya que ingería algún alimento líquido, pero de forma muy escasa.

Los tiempos de evolución del paciente fueron los siguientes:

- a) Tiempo total de ingreso por neutropenia 8 días.
- b) Quimioterapia administrada 7 días previos a las manifestaciones orales.
- c) Remisión de lesiones a los 6 días, coincidiendo con la mejora hematológica de la formula leucocitaria.

La duración general del ingreso fue mayor con respecto al tiempo de la neutropenia, debido a motivos nutricionales.

#### MANIFESTACIONES ORALES:

Las lesiones que manifestó fueron aftas ulcerosas por toda la mucosa yugal, con mayor intensidad en la zona vestibular de ambas mejillas, junto con estomatitis del chupete, ya que el paciente lo usaba como placebo para disminuir el dolor.

Presentaba candidiasis oral generalizada, con bordes gingivales de aspecto blanquecino, así como el fondo de vestíbulo superior e inferior.

Las encías estaban inflamadas y dolorosas a la palpación; refería bastante dolor en la exploración de los tejidos blandos, disfagia e incapacidad para hablar.

El paciente presentaba limitación de la apertura que no permitió fotografiar las lesiones.

Además, el paciente presentaba miedo y temor cuando se intentaba explorar la cavidad bucal, no consintiéndolo. Los datos obtenidos fueron mediante la observación directa de lo que el paciente permitía visualizar.

La higiene bucal se basó en la realización de enjuagues con la fórmula magistral del hospital anteriormente mencionada y tras la resolución de las manifestaciones orales se añadió la limpieza mecánica con un cepillo de esponja.

- **2ª NEUTROPENIA:**

El 11 de febrero de 2020 recibió el 9º ciclo quimioterápico, con la misma administración quimioterápica: topotecán, vincristina y doxorubicina.

A los 9 días tras su administración el paciente comenzó con manifestaciones orales únicamente.

Durante el ingreso en hemocultivos se aisló crecimiento de *Eikenella corrodens* que no causó ninguna complicación secundaria durante el ingreso. El tratamiento no se modificó, ya que el germen era sensible a la antibioterapia ya establecida.

El tratamiento farmacológico administrado de forma terapéutica y preventiva fue:

- a) Antifúngico: fluconazol.
- b) Antibioterapia: cefepyme.

A lo largo del ingreso requirió de transfusiones de hemoderivados, tanto de plaquetas como de concentrados de hematíes.

También se comenzó con tratamiento de G-CSF.

Las manifestaciones por mucositis estuvieron delimitadas a la cavidad oral, que limitaron la ingesta por disfagia y dificultad en la masticación. Además de limitación de la apertura. La analgesia prescrita se limitó a analgésicos menores con paracetamol y metamizol de forma alternativa cada 3-4 horas que se fue reduciendo paulatinamente según la mejoría de la sintomatología.

A consecuencia de la clínica oral, la ingesta habitual se vio reducida y limitada a una dieta líquida-blanda, por lo que se suplementó con batidos proteicos hasta la mejoría clínica, donde el paciente de forma progresiva obtuvo una ingesta normal de su dieta habitual.

Los tiempos de evolución del paciente fueron los siguientes:

- a) Tiempo total de ingreso por neutropenia 7 días.
- b) Quimioterapia administrada 9 días previos a las manifestaciones orales.
- c) Remisión de lesiones a los 6 días, coincidiendo con la mejora hematológica de la fórmula leucocitaria.

La duración total del ingreso se ajustó al tiempo que duró la neutropenia.

### MANIFESTACIONES ORALES:

EL paciente en esta ocasión presentó gingivitis generalizada conjunta con candidiasis, que se apreciaba por toda la cavidad oral con un halo blanquecino por toda la encía libre y superficie blanca en fondo de vestíbulo, zona retromolar, paladar y lengua.

Tuvo alguna lesión aftosa, pero de menor intensidad que en la neutropenia anterior, lo que le permitió ingerir algún alimento con mayor consistencia que la líquida.

Igualmente tuvo limitación de la apertura, pero en menor grado y con dolor a la palpación.

En esta ocasión se pudo fotografiar la cavidad, aunque el paciente siguió con bastante temor, de forma que no permitió la exploración con instrumentación para la separación de tejidos blandos y obtener mayor visibilidad de las lesiones y de los tejidos.

El dolor fue de menor intensidad, con respecto a la anterior vez; ya que no precisó de administración de analgésicos opioides, el control del dolor fue óptimo con los analgésicos menores.

Al mantener una ingesta oral escasa pero mantenida durante el ingreso, y cómo el cuadro clínico del paciente progresó favorablemente no se precisó de suplementación nutricional intravenosa, pero si se complementó la ingesta oral con batidos proteicos.

La higiene bucal se basó en la realización de enjuagues con la formula magistral hospitalaria y mediante limpieza mecánica con un cepillo desechable de esponja.



*Gingivitis interincisal inferior. Candidiasis en encía libre y lengua.*



*Candidiasis en zona retromolar inferior y lesión aftosa en mucosa yugal de la mejilla*



*Candidiasis oral superior con halo blanquecino en encía libre y en fondo de vestibulo.*

### - **3ª NEUTROPENIA:**

El 27 de abril de 2020 comenzó el acondicionamiento para la infusión de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica con busulfán y melfalán.

A los 13 días de la administración de la quimioterapia, el paciente comenzó con manifestaciones orales.

El estado general del paciente empeoró debido a infecciones secundarias a la neutropenia grave, determinándose mediante hemocultivos de sangre periférica y de PAC, el aislamiento de *Pseudomona aeruginosa*, en urocultivo se aisló crecimiento de *Enterococcus faecalis* y en coprocultivo *Clostridium difficile*

La sepsis por *Pseudomona aeruginosa*, deterioró el estado general del paciente, con fiebres altas, mal estado general, disminución de la orexia.

El tratamiento no se modificó, ya que el germen era sensible a la antibioterapia ya establecida, pero ante la persistencia de fiebres altas se añadieron nuevas líneas de antibioterapia.

El tratamiento farmacológico administrado de forma terapéutica y preventiva fue:

- a) Antifúngicos: fluconazol y anfotericina B liposomal (Ambisome®).
- b) Antibioterapia: fosfomicina, metronidazol, amikacina, teicoplanina, cefepyme y trimetoprima/sulfametoxazol

Durante la estancia hospitalaria precisó de transfusiones de plaquetas y de concentrados de hematíes según se encontraba el estado hematológico. Al mismo tiempo, se incorporó al tratamiento la utilización de G-CSF.

El control del dolor se gestionó con la administración de analgésicos menores de forma alterna, pautada cada 3-4 horas. Debido a que la mucositis no progresó a una forma grave y había un buen control de la sintomatología, no fue necesario la administración de cloruro mórfico.

En referencia a la nutrición, el paciente mantuvo una ingesta oral habitual hasta la aparición de las manifestaciones en faringe, y posteriormente junto con las lesiones orales, la orexia y el mal estado general causado por la sepsis, la ingesta fue casi nula por lo que se otorgó soporte con NPT.

Los tiempos de evolución del paciente fueron los siguientes:

- a) Tiempo total de ingreso por neutropenia 12 días.
- b) Quimioterapia administrada 9 días previos a las manifestaciones orales.
- c) Remisión de lesiones a los 9 días, coincidiendo con la mejora hematológica de la fórmula leucocitaria.

La duración total del ingreso fue mayor que el tiempo de neutropenia debido a la elevación de los parámetros de infección, causados por la sepsis por *Pseudomona aeruginosa*.

#### MANIFESTACIONES ORALES:

El paciente comenzó con manifestaciones de mucositis por la zona de la faringe y estomatitis de chupete, además de disfagia y dolor a la deglución, masticación y a la palpación.

En la cavidad intraoral presentó aftas ulcerosas, con sangrado en el lecho, con predominio de aparición en la zona retromolar, en la mucosa yugal posterior y en los laterales de la lengua y suelo de la boca.

Al mismo tiempo se observó candidiasis oral generalizada con superficie blanca en encía insertada, fondo de vestíbulo y mucosa yugal, en paladar y en lengua.

En las dos últimas zonas mencionadas anteriormente se pudo ver la estomatitis generada por el uso del chupete como placebo para el dolor. El paciente hacía uso del dispositivo prácticamente casi todo el día y durante toda la noche.

El paciente siguió sin colaborar mucho en la exploración, pero en esta ocasión si que nos permitió tener mayor visibilidad de la cavidad oral, a pesar de imposibilitar la utilización de instrumental para separar los tejidos blandos. El paciente no tenía limitación de la apertura al inicio de la sintomatología, con respecto a las anteriores ocasiones.

Según la progresión de la sintomatología y la clínica, la apertura bucal fue mínima y el dolor fue en aumento.

La ingesta oral fue nula, requiriendo aporte nutricional intravenoso mediante NPT, hasta la mejoría hematológica y por tanto también de la mucosa oral.

La higiene bucal se basó en la realización de enjuagues con la fórmula magistral, y la utilización de la limpieza mecánica con cepillo de esponja se realizó previamente a la aparición de las manifestaciones bucales, y tras la resolución de estas.



*Candidiasis en paladar, lesión aftosa con sangrado del lecho en zona retromolar.*



*Candidiasis por todo el paladar, y lesiones aftosas sangrantes en zona retromolar de ambos lados.*



*Gingivitis y candidiasis en encía insertada, lengua depapilada y mucosa del suelo de la boca eritematosa*



*Candidiasis en encía insertada, con gingivitis por toda la arcada superior y zona retromolar. Estomatitis por uso de chupete en lengua con zonas eritematosas en los laterales.*





*Gingivitis y candidiasis oral generalizada.  
Lengua con candidiasis y estomatitis.  
Lesión ulcerativa en lateral derecho.*



*Candidiasis oral y estomatitis del chupete. Lesiones ulcerativas en  
ambos laterales linguales. Lengua depapilada.*



*Lesiones ulcerativas en el lateral izquierdo de la lengua  
y candidiasis oral*



*Estomatitis del chupete en lengua y zonas  
eritematosas en los laterales.*

## 5. DISCUSIÓN

---

### 5.1 IMPORTANCIA DEL SEXO Y LA EDAD Y EL CÁNCER.

Tras analizar los resultados obtenidos, podemos observar que la distribución por edades es simétrica en el sexo masculino, sin embargo, en la población total y en la de mujeres no sigue una distribución simétrica. La población de mujeres se asemeja a la población total con respecto al rango de edad.

La moda de edad de la muestra es 3 (n=20), lo que nos indica que la mayor población infantil representa la muestra. Siendo en las leucemias y tumores del SNC y TN donde la edad media es menor. La edad no parece ser un factor relevante para la aparición de lesiones orales, ya que el rango de edad es amplio.<sup>35</sup>

Los sarcomas y linfomas tienen un promedio mayor de edad, siendo entre 9,5 y 12 años respectivamente.<sup>36</sup>

En relación con el sexo, hay un predominio de hombres en todas las patologías salvo en las leucemias, en las que las mujeres fue el sexo más frecuente.

Las patologías neoplásicas que más neutropenias presentaron fueron las leucemias y las del SNC y TN; siendo los sarcomas y los linfomas los de menor representación.<sup>36,37,38,39</sup>

Del conjunto de neoplasias que forman los tumores sólidos, los del SNC y TN representaron la mitad de esta muestra. Los tumores cerebrales son la segunda neoplasia más frecuente en la edad infantil.<sup>1,39,40</sup>

Con referencia a los tumores líquidos, las leucemias agudas de células B fueron las que mayor representación tuvieron en la muestra de estudio; esto es debido a que son la primera causa de cáncer infantil. Asimismo, su incidencia máxima es a los 4 años.<sup>36,37,39,40</sup>

En alusión a la cantidad de neutropenias según si han precisado o no ingreso hospitalario, enfatizar que las leucemias han sido las que mayor número de neutropenias sin ingreso han tenido. A su vez, las leucemias junto con los tumores del SNC y TN han sido las que mayor cantidad de neutropenias con ingreso hospitalario han requerido.

De las terapias oncológicas recibidas en este tipo de pacientes, cada vez son más frecuentes la utilización de otras técnicas como el TASPE, suponiendo en nuestro estudio una quinta parte de la muestra.<sup>12,41,42,43</sup>

Los pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas tienen una mayor incidencia de presentar manifestaciones orales debido al acondicionamiento previo que reciben.<sup>41,42,43,44,45,46</sup>

## 5.2 MANIFESTACIONES ORALES Y SU LOCALIZACIÓN

El daño directo derivado del tratamiento quimioterápico, como es el caso de las terapias contra el cáncer, produce en los tejidos citotoxicidad, sobre todo en los que tienen mayor tasa de reproductibilidad como son los tejidos orales en los que la complicación más frecuente es la mucositis orofaríngea.<sup>12,23,25,45,46</sup>

Las manifestaciones orales generalmente comienzan a aparecer en aproximadamente 9 días tras la administración de los citostáticos, pero este rango es muy amplio. Los valores extremos observados fueron de 2 hasta 25 días para la manifestación de lesiones orales, esto se contradice con autores que relatan un rango menor.<sup>12,30,37,45,46</sup>

La ulceración que se produce en las lesiones causa un gran dolor, que disminuye la calidad de vida del paciente, además de dificultar o impedir la ingesta tanto de alimentos como de líquidos, de forma que una buena opción son las líneas terapéuticas interdisciplinarias para abarcar la múltiple sintomatología clínica del paciente; desde la analgesia, nutrición, antibioterapia e incluso hospitalización.<sup>12,25,37,39,41,42,44,45,46</sup>

La sintomatología que más frecuentemente produce la mucositis oral es dolor, por ello requiere de la administración de analgésicos.<sup>42,45,46</sup> Los mayormente utilizados son el paracetamol y el metamizol de forma alterna; y el cloruro mórfico para manifestaciones donde los analgésicos menores no son suficientemente potentes en el control del dolor.<sup>43,46,47,48</sup>

La forma leve de la mucositis oral resultó ser la más habitual en el conjunto de las neutropenias; relacionándose aparición de la mucositis grave con los casos cuya estancia hospitalaria fue mayor y con más complicaciones secundarias.<sup>12,25,43,45</sup>

La neutropenia inducida por quimioterapia produce lesiones en cualquier parte del tubo digestivo, lo que causa alteraciones a nivel del habla, disfagia, incapacidad para la masticación, enterocolitis, gastritis, ...<sup>12,37</sup> Esto conlleva una disminución de la ingesta, que requiere complementar la nutrición a través de diferentes vías; mediante una sonda nasogástrica para la nutrición enteral y a través de una vía intravenosa en la NPT.<sup>12,25,43,47</sup>

La presencia de lesiones orales es frecuente, pero la asociación con otras mucosas es aún mayor, sobre todo la gastrointestinal. La región perianal es la zona más afectada con lesiones en el último tramo del tubo digestivo.<sup>12,42,46</sup>

Las manifestaciones orales cuya localización se dio con mayor frecuencia fue en la mucosa yugal, la faringe, la lengua y a nivel periodontal la gingivitis fue la forma más reincidente.<sup>16,45</sup>

### 5.3 TRATAMIENTO DE SOPORTE

La mucositis oral causada por el tratamiento quimioterápico como se ha mencionado anteriormente es una complicación secundaria que puede retrasar la terapia oncológica, reduciendo también la supervivencia del paciente.<sup>25,45,49,50</sup>

Para ello, se utilizan diferentes intervenciones, con el fin de reducir el tiempo de neutropenia; intentando conseguir la reducción de la gravedad de las lesiones y estimular la generación de nuevas células que aceleren el proceso de cicatrización de las lesiones de los tejidos orofaríngeos.<sup>24,47</sup>

Entre las intervenciones utilizadas para prevenir la mucositis oral en los pacientes sometidos a quimioterapia son el uso de citoquinas y de factores de crecimiento.<sup>11,23</sup>

El G-CSF va a inducir la producción en la médula ósea, y posterior liberación de granulocitos neutrofilicos, estimulando el desplazamiento funcional a nivel periférico. De esta manera regulan la proliferación, diferenciación y activación de las células hematopoyéticas mieloides.<sup>11,25,23,46</sup>

El uso de factores de crecimiento de queratinocitos se ha visto beneficioso como medida preventiva en los adultos que recibieron radioterapia junto a quimioterapia en cánceres de cabeza y cuello, o solo quimioterapia en tumores sólidos y sanguíneos, por el contrario, hay estudios que no afirman su efectividad y que no establecen conclusiones suficientes para su uso en niños.<sup>25,47,51</sup>

Los factores de crecimiento fueron usados en casi la mitad de las neutropenias; y mayormente en los pacientes con sarcomas, seguido de leucemias y tumores del SNC y TN como medida profiláctica.<sup>11</sup>

Otra terapia utilizada es la suplementación con glutamina que previene el efecto citotóxico de la radioterapia sobre los tejidos como medio antioxidante, disminuyendo los signos clínicos de eritema, hemorragia y úlceras, pero en niños no hay evidencia suficiente.<sup>23,24,45,47,52</sup>

### 5.4 INFECCIONES SECUNDARIAS

A propósito de las infecciones, más de la mitad de la muestra no tuvo infecciones secundarias al estado de neutropenia, que se relaciona con que más de la mitad no presentó ninguna lesión de ningún tipo a nivel mucoso.<sup>12,41</sup>

En cambio, existe relación entre la gravedad de la neutropenia con la gravedad de la mucositis y la duración de la estancia hospitalaria;<sup>11,42,48</sup> así como con la aparición de complicaciones secundarias como sepsis, infecciones secundarias y suplementación nutricional.<sup>11,25,41</sup>

Los pacientes que sí presentaron complicaciones fueron infecciones secundarias con diferente foco de origen; la detección se realiza bajo determinación microbiológica.<sup>43</sup>

Las infecciones más frecuentes fueron determinadas a nivel gastrointestinal y hematológico.

Los gérmenes más frecuentes encontrados en coprocultivo fue *Clostridium difficile*, seguido de *Pseudomona aeruginosa* y *Enterobacter cloacae*; y en hemocultivo *Staphylococcus epidermidis* y *Pseudomona aeruginosa*. Sin embargo, en nuestro estudio no se detectaron crecimiento de bacterias saprófitas de la cavidad oral.<sup>12,18,32</sup>

La determinación con aspirados y frotis nasofaríngeos son pruebas relativamente recurrentes y fáciles de realizar, que sirven de gran ayuda en las sospechas clínicas pediátricas para determinar el agente causal del cuadro; siendo las enfermedades víricas en los pacientes inmunodeprimidos los que requieren mayor atención medica.<sup>53,54,55</sup>

Además, en medio de la actual pandemia por Covid-19, esta prueba ha adquirido una mayor relevancia para la determinación de esta infección.<sup>56,57</sup> Los pacientes oncológicos son un grupo de riesgo para esta patología, y los niños, aunque son menos vulnerables, depende de como se halle su estado inmunológico pueden serlo. De la muestra estudiada, un 15% resultó positivo, pero con una clínica muy leve, e incluso de forma asintomática.<sup>58,59,60,61</sup>

A nivel oral, hay que destacar la sobreinfección por *Cándida albicans* en todas las muestras realizadas,<sup>12,37,43</sup> por ello la utilización de antifúngicos de manera rutinaria como tratamiento profiláctico, disminuyó las complicaciones fúngicas secundarias a la neutropenia como la infección por *Aspergillus* sp.<sup>12,38,46,50,62,63</sup>

Por todas las infecciones secundarias, es importante el tratamiento preventivo, para disminuir las complicaciones durante el ingreso, y más todavía cuando las neutropenias son severas y con mucositis orales graves.<sup>12,23,38,42,44</sup>

Es necesario una adecuada valoración de los síntomas asociados a las lesiones orales; en los pacientes pediátricos, esto resulta un desafío por la dificultad y especificidad en sí misma que conlleva este tipo de paciente.<sup>38,45</sup>

## 5.5 MEDIDAS PREVENTIVAS Y TERAPÉUTICAS EN LA MUCOSITIS ORAL.

La mucositis presenta actualmente un gran desafío para la medicina, ya que consta de un ambiente variado y complejo de factores, sobre el cual se han investigado múltiples técnicas de diferente índole; y sin embargo no hay ninguna clínica con evidencia para su prevención y tratamiento. Las recomendaciones sobre el tratamiento de las lesiones orales inducidas por citotóxicos son muy limitadas, basándose la mayoría en el tratamiento paliativo.<sup>23,25,64,65</sup>

La quimioterapia produce cambios tanto cualitativos como cuantitativos sobre la microflora oral, aumentando las bacterias cariogénicas durante este tiempo;<sup>41,45</sup> por ello, el cuidado básico oral se considera elemental como primera medida en la prevención y/o tratamiento de la mucositis oral, ya que va a disminuir esta microflora, que a su vez produce una disminución de la respuesta inflamatoria del huésped; lo que directamente influirá en la gravedad de la mucositis.<sup>23,35,42,44,47,64</sup>

La higiene oral y la mucositis presentan una correlación positiva, ya que la duración y la gravedad de la mucositis se percibió disminuida, incluso debemos hacer mayor hincapié en la importancia del control de la placa para una adecuada condición de salud oral, como factor de riesgo primordial en el desarrollo de mucositis.<sup>25,35,37,38,41,42,44,46,64</sup>

Otra medida avalada es la realización de evaluaciones del estado dental antes de iniciar la terapia oncológica; y durante el tiempo en que se lleve a cabo, acompañado de medidas para tener un cuidado oral frecuente y constante.<sup>12,37,42,44</sup> Con esta medida se pretende eliminar los focos de infección y los factores de riesgo que produzcan una mayor acumulación de placa.<sup>38,45</sup> El cuidado oral precisa de un cepillado mecánico con un cepillo de cerdas suaves y su recambio de manera periódica; como método con mayor efectividad para la remoción de placa; así como la utilización del hilo o seda dental para los espacios interproximales y de enjuagues orales suaves.<sup>12,35,37,42,44,45,46</sup>

La estancia hospitalaria se reduce con la utilización de la limpieza mecánica juntamente con los enjuagues, a diferencia que solo realizando enjuagues.<sup>38,42,64</sup>

La utilización de los enjuagues de clorhexidina al 0,10%, 0,12% y 0,20% como medida preventiva de la mucositis oral presenta contradicciones, ya que hay autores que su uso diario en la higiene bucal puede prevenir y disminuir la gravedad, pero sin embargo hay otros que solo lo recomiendan dentro de un protocolo de cuidado oral. Pero aún así, la clorhexidina como antiséptico tiene efectos bacteriostáticos a corto y largo plazo, además de ser antifúngico para *Cándida*.<sup>23,25,44,45,51,65,66</sup>

En los pacientes de entre 2-3 años resulta complicado poder ejecutar unas buenas medidas higiénicas, en comparación con el resto de las edades.<sup>45</sup>

La terapia con láser de baja potencia utilizada en pacientes sometidos a radioterapia o quimioterapia ejerce efectos analgésicos, antiinflamatorios y cicatrizantes; por lo que reduce el dolor, así como la gravedad y duración de la lesión al estimular la cicatrización de la herida; además carece de efectos secundarios.<sup>25,42,45,47,51,63,67,68</sup>

En los pacientes sometidos a TASPE a los que se les ha aplicado la fototerapia intraoral también se ha visto una disminución de las dimensiones y la desaparición del eritema de la lesión.<sup>45,67,68</sup>



Hay terapias que incluyen la utilización de hialuronato de sodio y precursores de colágeno en pacientes sometidos a TASPE, utilizado como barrera mecánica y analgésica disminuye la gravedad de la mucositis oral.<sup>69</sup>

La crioterapia es una técnica muy sencilla y efectiva para la prevención de las lesiones orales, ya que su mecanismo de actuación se basa en la vasoconstricción sanguínea durante el tiempo de infusión de algunos fármacos quimioterápicos, lo que impide la entrada del fármaco al anterior de la célula mucosa.<sup>23,25,42,43,45,52,65</sup>

A pesar de que la mucositis oral es la complicación más común en la neutropenia inducida por quimioterapia, actualmente se carecen de protocolos clínicos implantados y unificados para la prevención y el tratamiento de esta patología.<sup>45</sup>

Para finalizar, se ha de destacar que a pesar del conjunto de medidas llevadas a cabo para la prevención y el tratamiento de la mucositis es necesario la implementación de forma conjunta de un protocolo de cuidado oral, ya que resulta beneficioso para la prevención de la mucositis oral tanto en pacientes sometidos a quimioterapia, radioterapia como a TASPE.<sup>70</sup>

## 5.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

En primer lugar, el estudio ha estado muy limitado temporalmente, para ajustarlo a los tiempos del curso académico universitario y a las fechas de defensa como trabajo fin de grado; y por los permisos y acreditaciones previas que se han tenido que solicitar para poder llevarlo a cabo.

En referencia a la muestra, esta ha supuesto una limitación, ya no solo por la temporalidad a la que se ha visto sometido el estudio; sino porque sólo abarcaba un servicio hospitalario, en el que el número de pacientes en comparación con el resto de las patologías es menor; aunque cada año su incidencia va en aumento.<sup>1,46</sup>

## 6. CONCLUSIONES

---

Tras llevar a cabo el presente trabajo podemos concluir que las manifestaciones orales tienen relevancia en el paciente pediátrico oncológico:

1. Es una patología multifactorial que requiere delimitar y conocer muy bien la etiopatogenia para poder elaborar medidas preventivas eficaces; así como un tratamiento que reduzca la gravedad y el tiempo de cicatrización.
2. El control de la gravedad de las lesiones disminuye la duración de la estancia clínica; así como, también mejora el estado general del paciente.
3. Es necesario la implantación de evaluaciones de la cavidad bucal por parte del odontólogo como parte del equipo multidisciplinar del paciente pediátrico oncológico.
4. Consideramos que se podrían realizar estudios con mayor tamaño muestral y con una duración mayor en el tiempo, para poder obtener datos que sean relevantes de la población pediátrica oncológica y que permitan aportar mayor evidencia científica a la conocida actualmente.
5. No obstante, este estudio arroja una visión de la situación actual del Servicio de Oncohematopediatría del HMI en materia de salud oral, remarcando la necesidad de elaboración e implantación de un protocolo clínico sobre medidas higiénicas para mantener una adecuada salud bucodental en el paciente pediátrico oncológico y con enfermedades hematológicas; cuyo estudio sirva de base para su elaboración.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Informe Estadístico RETI-SEHOP, 1980-2016 (Edición preliminar).
2. Cabrerizo-Merino MC, Oñate-Sánchez RE. Aspectos odontoestomatológicos en oncología infantil. *Med oral patol oral cir bucal* (Ed.impr.) [Internet]. 2005 Feb [citado 2019 Dic 01]; 10(1):41-47. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1698-44472005000100007&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-44472005000100007&lng=es).
3. Mullen CA, Nair J, Sandesh S, Chan KW. Fever and neutropenia in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25(1):59-65.
4. Hartmann T, Hübel K, Monsef I, Engert A, Skoetz N. Additional plerixafor to granulocyte colony-stimulating factors for haematopoietic stem cell mobilisation for autologous transplantation in people with malignant lymphoma or multiple myeloma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(10).
5. Yalçın B, Kremer L, van Dalen E. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(10).
6. Döring M, Eikemeier M, Cabanillas-Stanchi KM, Hartmann U, Ebinger M, Schwarze CP, et al. Antifungal prophylaxis with posaconazole vs. fluconazole or itraconazole in pediatric patients with neutropenia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(6):1189-1200.
7. Bertolini M, Sobue T, Thompson A, et al. Chemotherapy induces oral mucositis in mice without additional noxious stimuli. *Translational oncology*. 2017;10(4):612-620
8. Ramírez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Mohar A, et al. Chemotherapy-associated oral mucosal lesions in patients with leukaemia or lymphoma. *Eur J Cancer Oral Oncol*. 1996;32B(5):322-327. Doi:10.1016/0964-1955(96)00020-6
9. Dale David C. Neutropenia. [Internet]. 2015 Oct [citado 2019 Dic 01] Disponible en: <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0002179.pub3>
10. Celkan T, Koç BŞ. Abordaje al paciente con neutropenia en la infancia. *Turk Pediatri Ars*. 2015;50(3):136-144. Doi: [10.5152/TurkPediatriArs.2015.2295](https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2015.2295)

11. Sobrevilla-Calvo PJ, Sobrevilla Moreno N, Ochoa.Carrillo FJ. Neutropenia inducida por quimioterapia: el punto de vista del oncólogo. *Gac Mex Onc.* 2016;15(6):344-349. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.08.006>
12. Chaveli-López B. Oral toxicity produced by chemotherapy: a systematic review. *J Clin Exp Dent.* 2014;6(1):e81-90. Disponible en: <http://www.medicinaoral.com/odo/volumenes/v6i1/jcedv6i1p81.pdf>
13. Kebudi R, Kizilcak H. Febrile neutropenia in children with cancer: approach to diagnosis and treatment. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(3):204-209.
14. Lee M, Yee J, Kim JY, et al. Risk factors for neutropenia and febrile neutropenia following prophylactic pegfilgrastim. *Asia-Pac J Clin Oncol.* 2019;15:231–237. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajco.13152>
15. Farina GA, Perotto ST, Munerato MC. Oral manifestations in chronic neutropenia in adults: a case report. *Oral Health Care.* 2018;3(2):1-4. Doi: 10.15761/OHC.1000142
16. Szczawinska-Poplonyk A, Gerreth K, Breborowicz A, Borysewicz-Lewicka M. Oral manifestations of primary immune deficiencies in children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108(3):e9-e20. DOI: [https://doi-org.cuarzo.unizar.es:9443/10.1016/j.tripleo.2009.03.049](https://doi.org/cuarzo.unizar.es:9443/10.1016/j.tripleo.2009.03.049)
17. Sucker C, Djawari D. Rezidivierende Gingivo-stomatitis ulcerosa bei zyklischer neutropenie. *Hautarzt.* 1999;50(7):503-506. DOI: <https://doi.org/10.1007/s001050050951>
18. Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Laheij AMGA, et al. The impact of the oral cavity in febrile neutropenia and infectious complications in patients treated with myelosuppressive chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2019;27(10):3667-3679.
19. Colella G, Cannavale R, Vicidomini A, Rinaldi G, Compilato D, Campisi G. Efficacy of a spray compound containing a pool of collagen precursor synthetic aminoacids (l-proline, l-leucine, l-lysine and glycine) combined with sodium hyaluronate to manage chemo/radiotherapy-induced oral mucositis: preliminary data of an open trial. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010;23(1):143-151. DOI:10.1177/039463201002300113
20. Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015(12).
21. Arrais-Ribeiro IL, Rodrigues-Melo AC, Pereira-Limão N, Ferreti-Bonan PR, Lima Neto EA, Gondim-Valença AM. Mucositis oral en pacientes de oncología pediátrica: un

- control de casos anidados a una cohorte prospectiva. *Braz. Abolladura. J.* [Internet]. 2020; 31 (1): 78-88. DOI: <https://doi.org/10.1590/0103-6440201802881>
22. López-Castaño F, Oñate-Sánchez RE, Roldán-Chicano R, Cabrerizo-Merino MC. Measurement of secondary mucositis to oncohematologic treatment by means of different scale. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:412-421.
  23. Cidon EU. Chemotherapy induced oral mucositis: prevention is possible. *Chin Clin Oncol* 2018;7(1):6. DOI:10.21037/cco.2017.10.01
  24. Mora-Montoya D, Gómez-García FJ, Yassin-Noreña L, López Jornet P, Vicente-Ortega V. Evaluación de terapias alternativas en mucositis oral experimental. *Av. Odontoestomatol* 2016;32(6):291-300.
  25. Daugėlaitė G, Užkuraitytė K, Egle Jagelavicienė E, Filipauskas A. Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis. *Medicina*. 2019, 55(2):1-14. DOI:10.3390/medicina55020025
  26. Sanmartín O, Beato C, Suh-Oh HJ, Aragón I, España A, Majem M, et al. Manejo clínico de los eventos adversos cutáneos en pacientes tratados con quimioterapia: consenso nacional de la Academia Española de Dermatología y Venereología y de la Sociedad Española de Oncología Médica. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2019;110(6):448-459.
  27. Palma-Milla S, Lisbona-Catalán A, Gómez-Candela C. Nutrición Parenteral en el paciente oncológico. *Nutr Clin Med* 2015;9(2):173-187. DOI:10.7400/NCM.2015.09.2.5029
  28. Prasad M, Chinnaswamy G, Arora B, Vora T, Hawaldar R, Banavali S. Risk predictors for adverse outcome in pediatric febrile neutropenia: single center experience from a low and middle-income country. *Indian J Cancer*. 2014;51(4):432-437. DOI:10.4103/0019-509X.175321
  29. Marín-Caro MM, Gómez-Candela C, Castillo-Rabaneda R, Lourenço-Nogueira T, García-Huerta M, et al. Evaluación del riesgo nutricional e instauración de soporte nutricional en pacientes oncológicos, según el protocolo del grupo español de Nutrición y Cáncer. *Nutr Hosp*. 2008;23(5):458-468
  30. Olszewska K, Mielnik-Błaszczak M. An Assessment of the Number of Cariogenic Bacteria in the Saliva of Children with Chemotherapy-Induced Neutropenia. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25(1):11-19
  31. Gordón-Núñez MA, Pereira-Pinto L, Souza BL, Oliveira PT, Fernandes MZ. Evaluación clínica de la salud oral de niños con neoplasias malignas. *Av. Odontoestomatol* 2005; 21(3):127-139

32. Rioboo-Crespo MR, Planells-del Pozo P, Rioboo-García R. Epidemiology of the most common oral mucosal diseases in children. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005;10:376-387.
33. Argimon-Pallás JM, Jiménez Villa J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 5ª ed. Barcelona: Elsevier; 2019
34. Instituto Nacional del Cáncer. NCI [Internet]. Estadificación del cáncer, U.S. [Consultado el 7 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion>
35. Vieira-Holmes TS, Campêlo-dos Santos MG, de Medeiros-Nóbrega DR, Vieira-Pereira J, de Castro-Gomes DQ, Vieira-Pereira MS. Factores relacionados con la aparición y clasificación de la mucositis oral inducida por radiación. *Rev Cubana Estomatol*. 2014;51(1):71-79.
36. Gutiérrez-Vargas R, Velasco-Rojano E, Villasis-Keever MA, Portilla-Robertson J, Gutiérrez-Rodelo A, Flores-Navarro S et al. Validación de un instrumento para medir la calidad de vida en niños con mucositis orofaríngea en tratamiento por cáncer. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2019;76:35-43. DOI: 10.24875/BMHIM.18000146
37. Garrocho-Rangel JA, Herrera-Moncada M, Márquez-Preciado R, Tejeda-Nava F, Ortiz-Zamudio JJ, Pozos-Guillén A. Oral mucositis in paediatric acute lymphoblastic leukemia patients receiving methotrexate-based chemotherapy: case series. *Eur J Paediatr Dent*. 2018;19(3):239-242. DOI:10.23804/ejpd.2018.19.03.13
38. Velten DB, Zandonade E, Monteiro de Barros-Miotto MH. Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to chemotherapy. *BMC Oral Health*. 2017;17(49):1-6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12903-016-0331-8>
39. Rodríguez M, Manríquez XR, Rojas IG, Fernández E, Brethauer Y, Sepúlveda E. Estudio comparativo: prevalencia patologías bucales en pacientes pediátricos oncológicos 1997-2007. *Int J Odontostomat*. 2010; 4(2):149-156
40. Sevilla-Castillo RA, Andrade-Sarmiento LA. Factores asociados con supervivencia a cinco años en niños con astrocitoma cerebral. *Gac Med Mex*. 2018;154(3):283-286. DOI:10.24875/GMM.17003116
41. Walladbegi J, Svanberg A, Gellerstedt M. Protocolo para un ensayo controlado aleatorio para estudiar la crioprevención de la mucositis oral inducida por quimioterapia después del trasplante autólogo de células madre. *BMJ Open*. 2018; 8(10): e021993. DOI: 10.1136 / bmjopen-2018-021993

42. Sabater-Recolons MM, López-López J, Rodríguez de Rivera-Campillo ME, Chimenos-Küstner E, Conde-Vidal JM. Buccodental health and oral mucositis. Clinical study in patients with hematological diseases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11:E497-502
43. Cho YK, Sborov DW, Lamprecht M, et al. Asociaciones de farmacocinética de melphalan de alta dosis y resultados en el contexto de un ensayo aleatorizado de crioterapia. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3):511-519. DOI: 10.1002 / cpt.644
44. Hong CHL, Gueiros LA, Fulton J, et al. Revisión sistemática de la atención oral básica para el tratamiento de la mucositis oral en pacientes con cáncer y guías de práctica clínica. *Support Care Cancer*. 2019(27): 3949–3967. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04848-4>
45. Nemes J, Jenei Á, Márton I. La mucositis oral como la complicación más común de la terapia contra el cáncer infantil. Revisión de la literatura. *Orv Hetil*. 2018;159 (13):495–502
46. Pabon A, Camacho S. Mucositis, a common complication in patients with oncology treatment: literature review. *Rev Estomat*. 2012;20(1):39-44
47. Mallick S, Benson R, Rath GK. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273:2285–2293. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3694-6>
48. Puebla-Díaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la OMS. Dolor iatrogénico. *Onc*. 2005;28(3):139-143
49. Allen G, Logan R, Revesz T, Keefe D, Gue S. The prevalence and investigation of risk factors of oral mucositis in a pediatric oncology inpatient population; a prospective study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(1):15-21. doi:10.1097/MPH.0000000000000970
50. del Palacio A, Cuétara MS, Pontón J. Invasive aspergillosis. *Rev Iberoam Micol*. 2003;20(3):77-78.
51. Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Fernandez Mauleffinch L, Clarkson JE, et al. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: cytokines and growth factors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(11).
52. Manzi NM, Silveira RCCP, Reis PED. Prophylaxis for mucositis induced by ambulatory chemotherapy: systematic review. *J Adv Nurs*. 2016;72(4):735-746. doi: 10.1111 / ene.12867



53. Capote-Huelva FJ. Diagnóstico diferencial de las complicaciones víricas del paciente inmunodeprimido sin infección por el VIH. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2014 March. 2014;11(50):2982-2986. Disponible en: <http://search.ebscohost.com.roble.unizar.es:9090/login.aspx?direct=true&db=edsdnp&AN=edsdnp.4666097ART&lang=es&site=eds-live>
54. Tenorio-Abreu A, Eiros JM, Bermejo-Martín JF, Ortiz de Lejarazu R. Comparación entre la técnica shell vial y una PCR múltiple en el diagnóstico de las infecciones respiratorias víricas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(4):317-318. DOI: 10.1016 / j.eimc.2010.11.007
55. Eiros JM, Ortiz de Lejarazu R, Tenorio A, et al. Diagnóstico microbiológico de las infecciones virales respiratorias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(3):168-177. doi:10.1016/j.eimc.2008.03.004
56. Chan JF, Yip CC, To KK, et al. Diagnóstico molecular mejorado de COVID-19 por el novedoso, altamente sensible y específico COVID-19-RdRp / Hel Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay validado in vitro y con muestras clínicas. *J Clin Microbiol*. 2020;58 (5): e00310-20. Publicado el 23 de abril de 2020 DOI:10.1128 / JCM.00310-20
57. Kannan S, Shaik Syed Ali P, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(4):2006-2011. doi:10.26355/eurrev\_202002\_20378
58. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1088-1095. DOI:10.1111/apa.15270
59. Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):e180. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30150-9
60. Gosain R, Abdou Y, Singh A, Rana N, Puzanov I, Ernstoff MS. COVID-19 and Cancer: a comprehensive review. *Curr Oncol Rep*. 2020;22(5):53. Published 2020 May 8. DOI:10.1007/s11912-020-00934-7
61. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *J Med Virol*. 2020;10. doi:10.1002/jmv.25807
62. Fonda-Pascual P, Fernández-González P, Moreno-Arrones OM, Miguel-Gómez L. Pustular secondary cutaneous aspergillosis in an immunosuppressed patient. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109(3):287-290. doi:10.1016/j.ad.2017.07.004

63. Burghi G, Lemiale V, Bagnulo H, Bódega E, Azoulay E. Invasive pulmonary aspergillosis in a hematological patient in the intensive care units. A review of the literature. *Med Intensiva*. 2010;34(7):459-466. DOI:10.1016/j.medin.2009.11.010
64. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(4). DOI: 10.1002 / 14651858.CD000978.pub5.
65. Cuevas-González MV, Echevarría-y-Pérez E, Díaz-Aguirre CM Cuevas-González JC. Tratamiento de la mucositis oral en pacientes oncológicos: revisión de la literatura y experiencia en el hospital general de México. *Int. J. Odontostomat*. 2015; 9(2): 289-294. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-381X2015000200016&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2015000200016&lng=es).
66. Cardona A, Balouch A, Abdul MM, Sedghizadeh PP, Enciso R. Efficacy of chlorhexidine for the prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients: a systematic review with meta-analyses. *J Oral Pathol Med*. 2017;46(9):680-688. <https://doi.org/10.1111/jop.12549>
67. El Bousaadani A, Eljahd L, Abada R, Rouadi S, Roubal M, Mahtar M. Actualités de la prévention et du traitement des mucites orales chez les enfants cancéreux: recommandations pratiques. *Cancer/Radiothérapie*. 2016;20(3):226-230. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2015.11.006>
68. He M, Zhang B, Shen N, Wu N, Sun J. A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. *Eur J Pediatr*. 2018;177(1):7-17. DOI:10.1007/s00431-017-3043-4
69. Ruggiero T, Pol R, Camisassa D, et al. Use of sodium hyaluronate and synthetic amino acid precursors of collagen for the symptomatic treatment of mucositis in patients undergoing haematopoietic stem cell transplants. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2016;30(3):889-894.
70. Vitale MC, Modaffari C, Decembrino N. et al. Estudio preliminar en un nuevo protocolo para el tratamiento de la mucositis oral en pacientes pediátricos sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) y quimioterapia (TC). *Lasers Med Sci*. 2017;32:1423–1428 <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2266-y>